

⑯日本国特許庁 (JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

昭58-134019

⑬Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 9/48

// A 61 K 31/557

識別記号

庁内整理番号

7057-4C

6675-4C

⑭公開 昭和58年(1983)8月10日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮プロスタグラジン含有持続放出型三層状フィルム製剤及びその製造方法

⑯特 願 昭57-16331

⑰出 願 昭57(1982)2月5日

⑱發明者 小出達司  
八幡市八幡小西34-14

⑲發明者 笹谷晴英  
松原市柴垣1丁目20-8

⑲發明者 稲葉光治  
寝屋川市太秦395-52

⑲出願人 小野薬品工業株式会社  
大阪市東区道修町2丁目14番地

⑲代理人 弁理士 佐々木清隆 外3名

明細書

1. 奈明の名称

プロスタグラジン含有持続放出型三層状フィルム製剤及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

1) 1種またはそれ以上の(1) ポリビニルビロリドン、(2) ヒドロキシプロピルセルロース、(3) 可塑剤及び(4) 有機酸から成りプロスタグラジン類を含有する薬物貯蔵中間層と、この中間層の両面にある(1) ヒドロキシプロピルセルロース及び(2) 1種またはそれ以上の可塑剤から成りプロスタグラジン類を含有するかまたは含有しない放出制御層とから成ることを特徴とする三層状フィルム製剤。

2) 放出制御層にプロスタグラジン類を含有しない特許請求の範囲第1項記載の三層状フィルム製剤。

3) ポリビニルビロリドンの分子量が700,000~800,000 である特許請求の範囲第1項または第2項に記載の三層状フィルム製剤。

4) ヒドロキシプロピルセルロースの分子量が250,000~400,000である特許請求の範囲第1項、第2項または第3項に記載の三層状フィルム製剤。

5) 可塑剤がプロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコールまたはラウリルアルコールである特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかの項に記載の三層状フィルム製剤。

6) 有機酸がクエン酸または酒石酸である特許請求の範囲第1乃至第5項のいずれかの項に記載の三層状フィルム製剤。

7) プロスタグラジンがプロスタグラジンF類化合物またはプロスタグラジンE類似化合物である特許請求の範囲第1項乃至第6項のいずれかの項に記載の三層状フィルム製剤。

8) 表面積が2~20cm<sup>2</sup>で厚さが0.3~3mmである特許請求の範囲第1項乃至第7項のいずれかの項に記載の三層状フィルム製剤。

9) 薬物貯蔵中間層が(1) 分子量700,000~800,000 のポリビニルビロリドン、(2) 分子

量250,000~400,000 のヒドロキシプロピルセルロース、(b) ポリエチレングリコール及び(c) クエン酸から成り 16,16-ジメチル-トランス-4<sup>2</sup>-PGE<sub>1</sub> メチルエステルを含有する層であり、放出制御層が(d) 分子量250,000~400,000 のヒドロキシプロピルセルロース及び(e) プロビレングリコールから成る層である特許請求の範囲第1項記載の三層状フィルム製剤。

10) 薬物貯蔵中間層が(f) 分子量700,000~800,000 のポリビニルピロリドン、(g) 分子量250,000~400,000 のヒドロキシプロピルセルロース、(h) ラウリルアルコール及び(i) 酒石酸から成り 16,16-ジメチル-トランス-4<sup>2</sup>-PGE<sub>1</sub> メチルエステルを含有する層であり、放出制御層が(j) 分子量250,000~400,000 のヒドロキシプロピルセルロース及び(k) グリセリンから成る層である特許請求の範囲第1項記載の三層状フィルム製剤。

11) 热水に1種またはそれ以上の可塑剤及び分子量250,000~400,000 のヒドロキシプロ

ピルセルロースを加え均一に分散懸濁させ、さらに有機溶媒に溶解させた有機酸を含むプロスタグランジン類の溶液を加えるか加えないで、得られた懸濁液を均一な層に広げた後、温度を45℃以下に下げ均一な液層とし、その後加温して乾燥することにより得られる放出制御層とポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース及び可塑剤を有機溶媒に溶解させ、さらに有機溶媒に溶解させた有機酸を含むプロスタグランジン類の溶液を加え、均一な溶液とした後常法により乾燥して得られる薬物貯蔵層とをラミネート法を用いて重ね合わせることを特徴とする三層状フィルム製剤の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な三層状フィルム製剤及びその製造方法に関する。更に詳しく言えば、水溶性高分子化合物と活性物質(プロスタグランジン類)から成る薬物貯蔵中間層と、この中間層の両面にある水溶性高分子化合物から成る放出制御層の三層状のフィルム製剤であり、それに含まれるプロス

タグランジン類が目的とする持続的放出パターンを示し、かつ生物学的利用率が非常に高く、有効かつ安全な医薬品製剤を供給する目的を充分に満足させる三層状フィルム製剤及びその新規な製造方法に関する。

従来から薬物を長時間にわたり放出させる工夫は、多くの文献に報告されている。例えば主として内服用緩剤などに見られる如く、長時間放出を持続させるコーティング法、更には子宮内装置、浸透圧を利用した薬剤放出装置、半透性膜や多孔性膜を利用したジスペンサー等が知られている。又、近年、局所適用を目的とし持続的放出を得るためのポリマーの開発や、片面のみの放出により薬物を定量的に放出する持続性フィルムやコンテナーが報告されているが、いずれの場合も、高度の技術や設備を要すると共にその装置(製剤)の形態が生体内(投与部位)でも保持され、人に異物感を与える欠点がある。又有効薬物の安定性に悪影響があらわれたり、生物学的利用率が低い等の点から、期待される薬効が得られにくい欠点が

ある。これらの欠点を除いた方法として、体液可溶性セルロースエーテル等によつて持続化を求めたフィルムや纖維綿状成型品がある(特開昭49-133519号参照のこと。)。しかしこれらはその製剤の形態が投与部位で保持されることはないが高度な技術と設備、更には高温を必要とし、プロスタグランジン類の製剤化の場合には安定性の面で悪影響を与えることが考えられる。

さらに最近、本発明者らは持続的長時間にわたり薬物を放出させる目的で、水溶性基剤と非水溶性基剤から成る多層状フィルム製剤を提案した(特願昭55-144503号参照のこと。)。しかしこの製剤では改善されたとは言え、生物学的利用率が十分でない、持続時間が短い、放出が sigmoid release (S字状放出)となる傾向にある等まだ満足のいくフィルム製剤であるとは言えなかつた。

本発明者らは、これらの従来技術の欠点を取り除くため鋭意研究を重ねた結果、ある特定の水溶性高分子化合物を主な基剤として用いることによ

り、薬物を目的とする濃度で持続的に長時間にわたり放出することができ、かつ生物学的利用率が非常に高く、さらにその放出が zero-order release (直線状放出) であり、なおかつ含まれるプロステグランジン類の安定性が高く、投与後投与部位 (腔内) でその製剤の形が残らないことを見い出し本発明を完成した。

さらに本発明のもうひとつの大きな目的は本発明のフィルム製剤の製造方法、特に放出制御層の製造方法を提供することにある。本発明のフィルム製剤の放出制御層に用いられる水溶性高分子化合物としてはヒドロキシプロピルセルロース (以下、HPC と略記する。) が挙げられ、中でも分子量 250,000~400,000 の HPC (以下、HPC-H と略記する。) が薬物の適当な放出速度と持続性を得るために好ましいことが判明した。従つて本発明は HPC-H を用いたフィルムを成型するための新規な製造方法をも提供するものである。

すなわち、HPC のフィルムを成型する方法には HPC を適当な有機溶媒に溶解させた後溶媒を蒸発

させる方法または水溶液にして水を蒸発させる方法がある (特公昭56-36173号参照のこと)。しかしながら、これらの方法は使用される HPC の分子量が比較的小さく、例えば分子量 30,000~150,000 で粘度が低い場合には大変有用な方法であるが、分子量が 250,000~400,000 の場合には粘度が大きくなり、種々の問題が生じてくる。

例えば、実際問題として HPC-H を水またはメタノールに溶解して使用しうる濃度は 4% 溶液が限界であり、1 mm の厚さに HPC-H 溶液をトレー上に流しても、乾燥後は約 0.04 mm の厚さのフィルムにしかならず、本発明フィルム製剤の薬物放出制御層の好ましい厚さである 0.3 mm のフィルムを得ようとすれば、約 7.5 mm の厚さに溶液を流し込む必要が生じてくる。しかし溶媒量が多くなると均一の厚さのフィルムが得られないと、乾燥時間が大幅に伸び完全乾燥が困難なこと、実験室内外の環境が汚染されること等の問題が生じ、特に粘度が高くなるために気泡の消去が困難となり、

大量生産に大きな障害となることが予想される。

本発明者らは、これらの従来技術の欠点を取り除き少量の溶媒量で適当な厚みの HPC-H フィルムを製造する方法をも見い出し本発明を完成した。

本発明による三層状フィルム製剤は治療学的に活性な物質を含む薬物貯蔵中間層とこの中間層の両面にある薬物の放出をコントロールする放出制御層とからなる三層状のフィルム製剤であり、その大きさは、表面積(両面の放出制御層の面積の和)が 2~20 cm<sup>2</sup> で厚さが 0.3~3.0 mm であるものが好ましく、特に表面積が 4~10 cm<sup>2</sup> で厚さが 0.6~1.5 mm であるものが好ましい。

本発明のフィルム製剤の薬物貯蔵中間層は 1 種またはそれ以上の (1) ポリビニルピロリドン (以下、PVP と略記する。)、(2) HPC、(3) 可塑剤及び (4) 有機酸から成り、必要量の薬物を含有する。

PVP は分子量の違いによりいくつかの規格のものが市販されているが、本発明のフィルム製剤の薬物貯蔵中間層に用いられるものとしては、い

ずれの規格のものであつてもよいし、またいくつかの規格のものを組合せて用いてもよい。例えば好ましいものとして分子量 700,000~800,000 の PVP である Kollidon-90 (登録商標 BASF 社製) が挙げられる。

HPC も分子量の違いによりいくつかの規格のものが市販されている。例えば前述の HPC-H 以外にも HPC-M (分子量 110,000~150,000)、HPC-L (分子量 55,000~70,000) 及び HPC-SL (分子量 30,000~50,000) (すべて登録商標、日本曹達製) などが市販されている。本発明のフィルム製剤の薬物貯蔵中間層には上記のいづれの規格のものをも用いることができる。またいくつかの規格のものを組合せて用いることもできるが、好ましいのは HPC-H である。

薬物貯蔵中間層に用いられる可塑剤としては、生物学的に不活性な通常の可塑剤が挙げられ、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ラウリルアルコール、またはそれらの 2 種以上の組合せが挙げられるが、好ま

しいのはポリエチレングリコールまたはラウリルアルコールである。これらはフィルムの柔軟性を高め投与部位での物理的障害を防ぐ効果がある。可塑剤は、薬物貯蔵中間層中に20～40重量%の割合で加えるのがよく、特に25～35重量%が好ましい。

薬物貯蔵中間層に含まれるプロスタグランジン類としては、子宮収縮活性を有するプロスタグラジンF系化合物及びプロスタグランジンE系化合物が挙げられ、好ましいのは経腹投与によつて月経誘発、妊娠中絶または分娩誘発作用を示すプロスタグランジンFまたはE類似化合物であり、より好ましいのは16,16-ジメチル-トランス-12-PGE<sub>1</sub>メチルエステル(以下、ONO-802と略記する。)である。

薬物貯蔵中間層に用いられる有機酸は、プロスタグランジン類の安定性に寄与するものであり、クエン酸又は酒石酸が効果的であり、特にクエン酸が好ましい。有機酸は薬物貯蔵中間層中に0.05～0.3重量%加えるのが好ましい。

一般的にPVPはフィルム成型性が悪く、固くて割れやすいものであるが、他の水溶性高分子化合物及び可塑剤を適当な割合で加えることによつて好適な柔軟性が与えられ、容易に成型することができる。この成型性の改善のためにはKollidon-90とHPC-Hと可塑剤としてのポリエチレングリコールまたはラウリルアルコールを適量添加することが好ましい。

薬物貯蔵中間層は1種またはそれ以上のPVP、HPC及び可塑剤を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン等に溶解させ、透明になつた時点で有機溶媒に溶解させた有機酸を含むプロスタグランジン類の溶液を加え、均一な溶液とした後、充分に脱気してから、常法により乾燥して有機溶媒を除去することにより得られる。

一方、本発明の三層状フィルム製剤の放出制御層は、(1) HPC及び(2) 1種またはそれ以上の可塑剤から成り、多くの場合活性物質を含有しないが、投与後早期に薬物を放出させる必要がある場合には少量の薬物を含ませることができる。

放出制御層に用いられるHPCとしては前述の種々の規格のHPCが用いられるが好ましいのはHPC-Hである。

放出制御層に用いられる可塑剤としては前述の種々の可塑剤を単独でまたはそれらを2種以上組合せたものが用いられるが、好ましいのはプロピレングリコールまたはグリセリンである。可塑剤は放出制御層中に5～15重量%の割合で加えるのがよい。

放出制御層の基剤としてHPC-H以外の規格のHPCを用いる場合、放出制御層はHPCと1種またはそれ以上の可塑剤を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン等に溶解させ、所望により有機溶媒に溶解させた有機酸を含むプロスタグランジン類の溶液を加え、均一な溶液とした後、充分に脱気してから、常法により乾燥して有機溶媒を除去することにより得られる。

放出制御層の製造に基剤としてHPC-Hを用いる場合においてもHPC-H以外のHPCを用いる製造方法と同じようにすれば種々の問題が生じる

ことは前に述べた。本発明者等はHPC-Hが40む以下の中には溶解するが45む以上の水に溶解しないという性質を利用して最も有利に製造しうることを見い出した。すなわち熱水、好ましくは75～80°Cに加温した水に1種またはそれ以上の可塑剤及びHPC-Hを加え、均一に分散するよう懸濁させ、さらに所望により少量の有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン等に溶解させた有機酸を含むプロスタグランジン類の溶液を加えた後、得られた懸濁液を均一な層に広げる。次に温度を45°C以下に下げる、HPC-Hが膨潤して均一な液層となる。これを再び60～70°Cに加温して乾燥させ、水を除去することにより放出制御層が製造される。この方法により、気泡を含まない、柔軟で、かつ目的とする厚さの放出制御層が簡単に製造される。

前記の方法により得られた2枚の放出制御層と1枚の薬物貯蔵層をドライラミネート法またはウエットラミネート法により、薬物貯蔵層をはさむように重ね合わせることにより、本発明の三層状

フィルム製剤が得られる。

本発明の三層状フィルム製剤は、体腔内の粘膜組織への投与、特に経膜投与に適している。

本発明の三層状フィルム製剤は、体腔内の粘膜組織へ投与したとき、体液により膨潤し、約10倍に膨張する。次いで放出制御層が崩壊することなく薬物貯蔵中間層へ体液が浸透し、次第に薬物貯蔵中間層を溶解し、それに含まれる薬物を浸出させる。放出制御層が体液によつて一旦膨潤し、その後徐々に溶解することによつて薬物がzero-order releaseとなり、従つて理想的な放出パターンが長時間持続し、生物学的利用率が高くなる。

本発明の三層状フィルム製剤においては、(i) 放出制御層を構成するHPCの種類を変えるか、または2種以上のHPCを用いる場合はその構成比を変えること、(ii) 放出制御層の表面積や厚さを変えること、(iii) 薬物貯蔵中間層を構成するPVPやHPCの種類かまたはその構成比を変えること、(iv) 薬物貯蔵中間層の表面積や厚さを変えること、

特開昭58-134019(5)

(v) 薬物貯蔵中間層に含まれる薬物の量を変えること、及び(または) (vi) 放出制御層に薬物を含ませることにより目的とする薬効に適した薬物の放出速度と持続時間を任意に設定することができる。

本発明によつて得られるフィルム製剤の特徴をまとめると、下記の通りである。

- (1) 放出制御層が膨潤し、薬物が表面積のはほとんど変わらない放出制御層を通過して放出されるため、放出がzero-orderに非常に近く、理想的な放出パターンとなる。
- (2) 生物学的利用率が非常に高く、投与薬物量が少なくてすみオーバードーズになることなく高い有効性を示す。
- (3) 個人差によらず一定の放出パターンが得られるため、より安全な製剤を提供しうる。
- (4) 体腔内に適用され目的とする薬物を放出した後は体液によつて徐々に溶解するため、形が残らず使用後に取り除く必要がない。
- (5) 不安定なプロスタグラランジン類がPVP、HPC、

可塑剤及び有機酸の添加によつて、フィルム形成の工程中はほとんど分解せず長期間安定性を保持することができる。

(6) 高精度で分子量の大きいHPC-Hを75～80℃の热水に懸濁分散させた後、45℃以下に下げるにより、気泡を含まず、均一で、かつ目的とする厚さの放出制御層を容易に製造することができる。

本発明の三層状フィルム製剤の大きさ、形及びその厚さ等は、含まれるプロスタグラランジン類の療理的性質や使用目的等により任意に設定することができ、多層状フィルム製剤を製造するための通常の方法により製造することができる。

以下、実施例及び実験例によつて本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

##### (a) 放出制御層の調製

蒸留水240mlにプロピレングリコール15gを加え、80℃の水浴上で充分加温し、あらかじ

め200メッシュ通過したHPC-H 135タをかきませながら少量ずつ加えた後、約15分間かきませて均一に分散させ、懸濁液とする。次に80℃に加温したトレー上にすばやく流し込んで広げた後、45℃以下に冷却すると均質な層は膨潤して均一な液層となる。これを再び60～70℃の乾燥器に入れて充分乾燥し、得られたフィルムを約6.2cm<sup>2</sup>に裁断して、厚さが約0.2mmであるフィルム約1000枚を得た。

##### (b) 薬物貯蔵層の調製

室温下、メタノール198mlにKollidon-90 118.3g、HPC-H 20g、ポリエチレングリコール2000(登録商標、日本油脂製)20g及びポリエチレングリコール600(登録商標、日本油脂製)40gをかきませながら順次加え、均一に溶解する。次にONO-802 15g及びクエン酸0.2gをメタノール100mlに溶かした溶液を加えて充分にかきませた後、静置して脱气する。得られた溶液を、あらかじめ40℃に加温したトレー上に、気泡が入らないように注意して流

し込み、乾燥器で乾燥する。得られたフィルムを約6.2cm<sup>2</sup>に裁断して、厚さが約0.2mmであるフィルム約1000枚を得た。

(c) 三層状フィルム製剤の製造

上記(b)で得られた薬物貯蔵層フィルム1枚を真中にし、その上下の面に上記(a)で得られた放出制御層フィルム2枚を重ね、熱ラミネート法により貼り合わせて、厚さが約0.7mmの三層状フィルム製剤を得た。

実施例 2

(a) 放出制御層の調製

実施例1(a)で用いたプロピレングリコールの代わりにグリセリン22.5gを用い、さらに蒸留水36.0ml及びHPC-H 20.25gを用いて実施例1(b)と同様にして、厚さが約0.3mm、表面積が約6.2cm<sup>2</sup>の放出制御層フィルム約1000枚を得た。

(b) 薬物貯蔵層フィルムの調製

実施例1(b)で用いたポリエチレングリコール2000及びポリエチレングリコール600の代

特開昭58-134019(6)

わりにラウリルアルコール60g、クエン酸の代わりに酒石酸0.6gを用い、さらにメタノール24、Kollidon-90 117.9g、HPC-H 20g及びONO-802 1.5gを用いて実施例1(b)と同様にして、厚さが約0.3mm、表面積が約6.2cm<sup>2</sup>の薬物貯蔵層フィルム約1000枚を得た。

(c) 三層状フィルム製剤の製造

上記(b)で得られた薬物貯蔵層フィルム1枚を真中にし、その上下の面に上記(a)で得られた放出制御層フィルム2枚を重ね、2.5%HPC-メタノール溶液で貼り合わせて、厚さが約0.9mmの三層状フィルム製剤を得た。

実験例

実施例1で製造した本発明の三層状フィルム製剤(以下、L-HPフィルムと略記する。)、水溶性高分子化合物を用いた単層のフィルム製剤(HPC-L 19.95g、ONO-802 0.2g及びクエン酸0.3g)を用いて、特開昭56-34619号明細書実施例1の記載と同様にして製造した。以下、

HPC フィルムと略記する。)及び水溶性高分子化合物と非水溶性高分子化合物を用いた多層状フィルム製剤(放出制御層フィルム作成のために、酢酸ビニル樹脂1.2g、HPC 2.4g、グリセリン0.2g及びトリアセチン0.2gを用い、また薬物貯蔵層フィルム作成のために、HPC 1.88g、グリセリン10g、トリアセチン0.1g、ONO-802 1.0g及び酒石酸3gを用い、特願昭55-144503号明細書実施例1の記載と同様にして製造した。以下、N-HP フィルムと略記する。)とにつき薬物の放出速度と放出の持続性を比較するためUSP paddle 法に準拠して溶出試験を行つた。実験結果を第1表及び第1図に示す。

第1表

各製剤における薬物の溶出率(%)

試料	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12
HPC フィルム	97.0	99.8							
N-HP フィルム		6.4	11.2	23.3	39.6	65.2	67.4		
L-HP フィルム(本発明のフィルム製剤)		4.3	11.5		28.9	46.8	63.9	77.4	88.2

4. 図面の簡単な説明

第1図は各種製剤の薬物溶出率を示すグラフである。

代理人 井理士(8107) 佐々木 清 隆  
(ほか3名)

第 1 図

